

Maladie de Parkinson

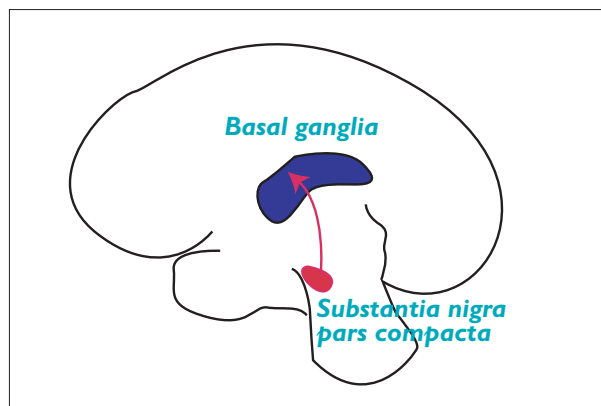
PR Philippe DAMIER

Service neurologie, centre hospitalier régional et universitaire, 44093 Nantes Cedex 01.

Points Forts à comprendre

- Bases physiopathologiques du syndrome parkinsonien et de ses principales causes.
- Principes thérapeutiques des différents traitements anti-parkinsoniens médicamenteux.

Un syndrome parkinsonien est l'expression clinique d'un déficit dopaminergique. Ce dernier peut être la conséquence d'un manque de dopamine cérébrale, comme c'est le cas dans la maladie de Parkinson, mais aussi d'une impossibilité à la dopamine d'exercer son action, comme c'est le cas lors de l'utilisation de neuroleptiques qui bloquent les récepteurs dopaminergiques. Les principaux signes qui le constituent sont l'akinésie, c'est-à-dire une difficulté à effectuer des mouvements volontaires, qui sont lents et peu amples, la rigidité parkinsonienne (plastique), le tremblement de repos et certains troubles posturaux.



Bases physiopathologiques des syndromes parkinsoniens.
Les syndromes parkinsoniens sont la conséquence d'un déficit de la transmission dopaminergique nigrostriale : perte des neurones du locus niger (substantia nigra pars compacta) dans le cas de la maladie de Parkinson, lésions multiples des noyaux gris centraux (basal ganglia) dans les syndromes parkinsoniens vasculaires ou blocage des récepteurs dopaminergiques striaux par les neuroleptiques.

Reconnaître un syndrome parkinsonien

■ Circonstances diagnostiques

Elles peuvent être d'ordre neurologique, mais aussi rhumatologique et psychiatrique, expliquant parfois un retard diagnostique.

La symptomatologie initiale peut comporter un seul ou plusieurs éléments.

1. Tremblement

Le tremblement parkinsonien a les caractéristiques sémiologiques suivantes :

- il est présent au repos et disparaît lors du mouvement ;
- il est lent (4-6 Hz) ;
- il touche les membres, éventuellement la mâchoire mais épargne la tête ;
- aux membres supérieurs, il consiste classiquement en des mouvements de flexion-extension des doigts contre le pouce (geste d'émettre du pain, de compter sa monnaie).

Le principal diagnostic différentiel d'un tel tremblement est celui du tremblement essentiel (v. question spécifique sur les mouvements anormaux).

2. Syndrome akinéto-rigide

- **Aux membres supérieurs**, il peut se révéler par une gêne à l'écriture lorsqu'il affecte le membre dominant (avec une micrographie caractéristique) ou lors de la réalisation d'autres gestes, en particulier lorsqu'ils sont répétitifs (se raser, battre des œufs, etc.).

- **Aux membres inférieurs**, les patients peuvent se plaindre d'une « raideur » à la marche.

- **Le syndrome akinéto-rigide peut néanmoins prendre des aspects trompeurs :**

- rhumatologiques, le patient se plaignant en premier lieu d'une « raideur » d'un membre (et ce d'autant plus qu'une périarthrite scapulo-humérale peut volontiers accompagner une maladie de Parkinson débutante) ;
- psychiatriques, le syndrome akinétique se présentant sous forme de ralentissement, d'une apathie évoquant un syndrome dépressif (en général à la différence d'une dépression, il n'y a pas clairement d'idées tristes associées).

3. Troubles de la marche ou de l'équilibre

Ils peuvent prendre des aspects multiples : marche à petits pas, difficulté à déclencher le pas, « blocage » de la marche (les pieds du patient restant comme collés au sol : le *freezing*), festination (brutal emballement de la marche qui devient incontrôlable et peut être à l'origine de chutes), tendance à la rétropulsion avec chute.

■ Examen clinique

Face à ces circonstances, son objectif est d'authentifier l'existence d'un syndrome parkinsonien.

L'examen recherche les éléments suivants.

- **Tremblement** : si le patient ne s'en est pas spontanément plaint (sensibilisation par le « stress », comme le calcul mental).

- **Rigidité de type plastique** au niveau des différentes articulations des membres et du rachis cervical (sensibilisation de sa recherche au niveau des membres par l'exécution d'un mouvement de grande amplitude par le membre controlatéral (manœuvre de Froment) qui renforce ou fait apparaître la rigidité); typiquement, elle cède par à-coups : c'est le phénomène de la «roue dentée».

- **Signes d'akinésie et de bradykinésie** (akinésie = absence de mouvement; bradykinésie = lenteur des mouvements); Selon la localisation, il existe de multiples expressions :

- à la face, pauvreté des mouvements spontanés comme le clignement des yeux (amimie);
- aux membres supérieurs, ralentissement lors de la réalisation des gestes alternatifs rapides (opposition pouce-index, fermeture/ouverture de la main, marionnettes), micrographie (à rechercher), perte du ballant du bras lors de la marche;
- aux membres inférieurs : gêne aux mouvements alternatifs de type «battre la mesure avec le pied»; à la marche, elle peut donner un aspect pseudo-spastique;
- sur la voix qui peut être moins bien articulée, monocorde et monotone.

- **Troubles de la marche et de l'équilibre** (testés par l'exercice d'une brutale rétropulsion du patient).

Maladie de Parkinson

■ Épidémiologie

La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien. Sa prévalence est de 2 pour 1 000 dans la population générale et s'élève à 2 % au-delà de 65 ans. L'âge moyen de début se situe entre 55 et 65 ans, mais cette maladie peut survenir à tout âge. Elle est de fréquence discrètement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. C'est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé.

■ Quelques éléments physiopathologiques

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire (ou locus niger); ces neurones envoient leur projection axonale sur le striatum (voie dopaminergique nigrostriatale). Le déficit en dopamine striatale qui en résulte est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de cette maladie.

Il existe néanmoins des lésions dans d'autres noyaux sous-corticaux, comme le locus coeruleus (noradrénergique), le nucleus basalis de Meynert (cholinergique). L'existence de ces lésions non dopaminergiques explique la survenue possible en cours d'évolution de signes résistants au traitement dopaminergique.

Enfin, il existe un stigmate neuropathologique caractéristique, le corps de Lewy, une inclusion basophile intraneuronale qui est retrouvée dans les régions affectées par le processus dégénératif.

La cause de la maladie de Parkinson est encore inconnue. Sur le plan étiologique, 2 catégories de facteurs se discutent : des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques.

1. Facteurs environnementaux

Ils ont été fortement suspectés lorsque, à la fin des années 1970 a été mis en évidence un syndrome parkinsonien d'origine toxique chez des toxicomanes de la côte ouest des États-Unis. Ces derniers s'étaient en effet injectés involontairement un produit chimique, le méthyl phényl tétrahydropyridine (MPTP), qui s'est révélé être sélectivement toxique pour les neurones dopaminergiques. Suite à ces observations, des études épidémiologiques ont recherché une éventuelle surexposition des patients atteints de la maladie de Parkinson à des agents chimiques de structure proche de celle du MPTP, comme certains insecticides et pesticides. Les résultats de ces études sont contradictoires; certaines ont montré un risque de développement de maladie de Parkinson plus élevé chez les gens exposés à ces toxiques, d'autres études n'ont pas retrouvé ces résultats.

2. Facteurs génétiques

Chez 15 % des patients environ, des antécédents familiaux sont retrouvés.

De façon exceptionnelle, l'hérédité est de type autosomique dominante. Dans quelques-unes de ces familles, une mutation dans le gène codant l'alphasynucléine (chromosome 4) a été mise en évidence.

Plus fréquemment est observée une hérédité de type autosomique récessive. Dans 10 % des formes familiales, une mutation dans le gène codant une protéine de fonction encore inconnue, la parkine (chromosome 6), a été identifiée dans les populations européennes.

La majorité des maladies de Parkinson sont néanmoins sporadiques et vraisemblablement d'origine multifactorielle avec implication de facteurs génétiques et environnementaux.

■ Éléments cliniques orientant vers une maladie de Parkinson

Face à un syndrome parkinsonien, les éléments suivants sont en faveur du diagnostic de maladie de Parkinson (par rapport aux autres causes de syndrome parkinsonien) :

- **l'existence d'un tremblement de repos caractéristique**; il est quasi pathognomonique d'une maladie de Parkinson. Il n'est cependant pas révélateur de cette maladie chez la majorité des patients. Certains ne présentent même jamais de tremblements au cours de leur maladie. Il est préférentiellement observé chez les patients à début de maladie tardif (au-delà de 65-70 ans);
- **l'asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne**;
- **la normalité du reste de l'examen neurologique**;
- **l'absence de troubles de l'équilibre marqués** (un syndrome parkinsonien accompagné de chutes la 1^{re} année d'évolution n'est généralement pas une maladie de Parkinson);
- **l'absence de facteurs iatrogéniques** (neuroleptiques) explicatifs.

Le diagnostic sera confirmé cliniquement par l'obtention d'une nette amélioration de la symptomatologie lors de la mise en route du traitement dopaminergique. C'est l'élément diagnostique majeur, car la maladie de Parkinson, contrairement aux autres causes de syndromes parkinsoniens, est caractérisée par une relative pureté des lésions dopaminergiques.

Aucun examen paraclinique n'est justifié lorsque ces éléments cliniques sont obtenus. Seule exception, chez le sujet de moins de 40 ans, sont pratiqués de façon systématique une imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique et un bilan du cuivre (recherche d'une maladie de Wilson).

■ Évolution

Comme toute maladie neurodégénérative, les lésions progressent. Par conséquent, le déficit dopaminergique augmente peu à peu, ce qui se traduit par une majoration du syndrome parkinsonien au fil du temps. Au maximum, le syndrome akinéto-rigide peut conduire à un état totalement statufié, alors qu'il n'y a pas de paralysie. Néanmoins, l'essentiel de la symptomatologie akinéto-rigide reste tout au long de l'évolution réversible grâce au traitement dopaminergique.

L'évolution est cependant marquée par la survenue de complications indépendantes du traitement dopaminergique et liées au traitement dopaminergique.

1. Complications indépendantes du traitement

Elles sont probablement liées au moins en partie à la survenue de lésions non dopaminergiques au cours de l'évolution. C'est plus volontiers chez le sujet âgé (au-delà de 65 à 70 ans) qu'elles sont observées. On peut en distinguer 2 catégories :

- **les signes dits axiaux :**

- troubles de l'équilibre postural (avec des chutes en arrière) ;
- troubles de la marche ;
- dysarthrie, avec au maximum un mutisme ;
- troubles de la posture avec une tendance à une attitude en triple flexion.

Une partie de ces troubles peut néanmoins répondre au moins partiellement au traitement dopaminergique ;

- **une détérioration cognitive**, marquée essentiellement par un déficit des fonctions frontales (touchant environ 20 % des patients), évoluant ensuite vers un état démentiel.

2. Complications liées au traitement dopaminergique

- **Complications non spécifiques** et en général transitoires : il s'agit de nausées, voire de vomissements, et d'hypotension, en particulier à l'orthostatisme. Elles sont corrigées par la dompéridone (un antagoniste dopaminergique qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique).

- **Complications motrices** : on distingue les fluctuations d'efficacité du traitement et les mouvements anormaux involontaires (dyskinésies) provoqués par le traitement. Les fluctuations correspondent à la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne au cours du nyctémère.

Au départ, c'est surtout à distance des prises médicamenteuses que le phénomène est manifeste (« akinésie de fin de dose ») ; puis avec l'évolution, la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne est plus anarchique (phénomène « on-off ») avec passages assez brutaux d'un état non parkinsonien à un état parkinsonien sévère. Ces fluctuations apparaissent en moyenne 4 ans après le début de la maladie. Elles s'expliquent essentiellement par le fait que les médicaments dopaminergiques ont une demi-vie plasmatique brève et que, avec l'évolution, le cerveau du patient perd progressivement ses capacités de stockage de la dopamine exogène (apportée par le traitement).

Les dyskinésies correspondent à un phénomène tout à fait particulier dont la physiopathologie reste encore mystérieuse. En effet, tout se passe comme si, après quelques années de traitement (en moyenne 6 ans), le patient devenait trop sensible à la dopamine. Ainsi, les phases d'amélioration maximale de la symptomatologie parkinsonienne s'accompagnent de mouvements incoordonnés de type choréique – le patient peut être partiellement anosognosique vis-à-vis de ces dyskinésies – (« dyskinésies de milieu de dose »). D'autres mouvements anormaux involontaires peuvent accompagner des phases de transition entre l'état parkinsonien et l'état non parkinsonien. Il s'agit alors de mouvements souvent plus violents (balliques) ou de nature dystonique (« dyskinésies de début et fin de dose »), qui sont mal tolérés par le patient et souvent extrêmement invalidants.

Ainsi, après quelques années d'évolution, fluctuations d'efficacité et dyskinésies coïncident, le quotidien du patient oscillant entre des états parkinsoniens sévères et des phases de symptomatologie parkinsonienne corrigées mais compliquées de phénomènes dyskinétiques.

Ces complications motrices ne sont pas rencontrées systématiquement chez tous les patients atteints de maladie de Parkinson ; elles sont plutôt le fait des patients qui débutent à un âge relativement précoce (moins de 60-65 ans) leur maladie.

- **Complications cognitives du traitement** : le traitement dopaminergique peut provoquer chez certains des hallucinations à la fois élémentaires et bien critiquées (hallucinoses), mais aussi de véritables délires (en particulier de type paranoïaque). La survenue de ces complications peut être l'indicateur d'une évolution de la maladie vers un état démentiel associé.

D'une façon schématique, l'évolution de la maladie de Parkinson procède en 4 phases :

- phase des premiers signes (qui conduisent au diagnostic) ;
- phase de bon contrôle symptomatologique par le traitement dopaminergique (appelée parfois « lune de miel ») ;
- phase des complications motrices du traitement dopaminergique (fluctuations d'efficacité, dyskinésies) ;
- phase de déclin (signes axiaux, signes cognitifs).

La phase de déclin peut, chez certains patients (en particulier à âge tardif de début de maladie), apparaître plus précocement (voire dès le début de la symptomatologie) ; l'intensité des complications motrices du traitement est extrêmement variable (volontiers plus intense chez les sujets à début précoce de maladie).

Traitement

Le principe du traitement de la maladie de Parkinson est simple : il vise à restaurer la transmission dopaminergique devenue déficiente. Pour ce faire, 2 catégories de médicaments sont utilisables : la L-dopa et les agonistes dopaminergiques.

1. Principales classes de médicaments

- **La L-dopa** est le précurseur immédiat de la dopamine qui, contrairement à cette dernière, passe la barrière hémato-encéphalique. Au niveau cérébral, elle est transformée en dopamine par une enzyme appelée la dopa-décarboxylase (DDC). Néanmoins, celle-ci étant présente aussi en dehors du système nerveux central, il est adjoind à la L-dopa un inhibiteur de dopa-décarboxylase qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique dans les formes commerciales de ce médicament (Modopar, Sinemet). La L-dopa est le traitement le plus efficace sur la symptomatologie parkinsonienne (y compris le tremblement) et le mieux toléré. Néanmoins, il semble que son utilisation en début de maladie, et surtout à fortes doses chez les patients jeunes (moins de 65 à 70 ans), puisse les exposer plus précocement aux dyskinésies. Il existe des formes à libération contrôlée de ces médicaments (Modopar LP, Sinemet CR) et des formes buvables (Modopar dispersible), ayant surtout un intérêt dans le meilleur contrôle des fluctuations d'efficacité.

- **Les agonistes dopaminergiques** sont des molécules traversant la barrière hémato-encéphalique et venant agir directement sur les récepteurs à la dopamine. Il en existe de nombreuses spécialités commerciales (Parlodel, Bromo-Kin, Requip, Trivastal, Dopergine, Célance, Mirapexin). Ils ont une action un peu moins puissante que la dopa et sont généralement moins bien tolérés que cette dernière (en particulier le risque de complications psychiatriques est plus élevé). Par contre, leur utilisation en début de maladie semble pouvoir retarder l'apparition des dyskinésies.

- **Les autres anti-parkinsoniens :**

- les anticholinergiques ont une bonne efficacité de la symptomatologie parkinsonienne, en particulier sur le tremblement ; néanmoins leurs effets indésirables, en particulier cognitifs après l'âge de 60 ans, rendent leur utilisation difficile et quasi obsolète ;
- l'amantadine, dont le mécanisme d'action est mal connu, mais qui pourrait agir en corrigeant des dysfonctionnements glutamatergiques secondaires à la déficience dopaminergique. Elle est parfois utilisée pour réduire les phénomènes dyskinétiques dans les formes évoluées de la maladie de Parkinson ;
- les IMAO-B (Sélégiline), exercent une action dopaminergique modérée (par diminution des quantités de dopa et de dopamine dégradée tant périphérique que dans le système nerveux central). Ces médicaments avaient surtout été utilisés ces dernières années en raison d'une possible action neuro-protectrice qui finalement a été infirmée ;
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) [entacapone] permettent de réduire des quantités de dopa dégradées en périphérie, et donc augmentent sa biodisponibilité et sa durée d'action.

2. Principes de prescription

Le choix thérapeutique initial dépend du patient. D'une façon générale, chez un patient dont l'âge est inférieur à 65-70 ans, ayant une forme typique de maladie de Parkinson (sémiologie caractéristique, absence d'anomalie neurologique associée), le traitement repose généralement sur un agoniste dopaminergique seul. Celui-ci sera très progressivement augmenté jusqu'à l'obtention d'un contrôle satisfaisant de la symptomatologie.

Chez le sujet âgé de plus de 65 à 70 ans, lorsque la forme clinique apparaît atypique (en particulier s'il existe un doute pour un syndrome parkinsonien dégénératif autre qu'une maladie de Parkinson) ou s'il y a déjà quelques troubles cognitifs, le traitement repose sur la seule L-dopa. Elle aussi est augmentée progressivement jusqu'à obtenir la posologie efficace.

L'absence de réponse thérapeutique peut orienter vers une cause autre qu'une maladie de Parkinson. Un avis spécialisé est alors souvent justifié.

3. Prise en charge thérapeutique des complications

Lorsque les premières fluctuations d'efficacité apparaissent, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables : fractionnement du traitement (c'est-à-dire rapprochement des prises médicamenteuses) ; prescription d'un agoniste – si le traitement reposait sur la seule L-dopa – ou renforcement des doses ; utilisation des formes à libération contrôlée ; utilisation des inhibiteurs de la COMT.

La survenue de dyskinésies en milieu de dose justifie la réduction des posologies ponctuelles de L-dopa, avec généralement leur plus grand fractionnement sur la journée. La survenue de dyskinésies sévères est du ressort du spécialiste.

En cas d'hallucinations ou de symptomatologie délirante, les traitements suivants, s'ils sont utilisés par le patient, sont réduits voire arrêtés dans l'ordre : anticholinergique, puis psychotrope (benzodiazépine, antidépresseurs), puis agonistes dopaminergiques, puis L-dopa. Si la réduction du traitement dopaminergique nécessaire à la disparition des complications cognitives s'accompagne de la réapparition d'un syndrome parkinsonien sévère, des neuroleptiques atypiques (clozapine) peuvent être indiqués (cela est du ressort du spécialiste).

En cas de syndrome confusionnel, la 1^{re} étape (comme face à tout syndrome confusionnel) est la recherche d'arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une maladie générale (trouble métabolique, infection, hématome sous-dural). La possibilité d'un facteur iatrogénique est ensuite évoquée : analyse des changements thérapeutiques récents, puis adoption de la même conduite à tenir que face aux hallucinations. Il peut enfin s'agir de l'entrée du patient dans le stade de déclin cognitif.

4. Traitement chirurgical

Des traitements chirurgicaux peuvent être proposés, dans certains cas bien particuliers [sujets relativement jeunes, lourdement handicapés malgré un traitement bien adapté (ce qui correspond généralement à au moins

10 ans d'évolution); persistance d'une parfaite réponse à la symptomatologie parkinsonienne au traitement dopaminergique (même si cela s'accompagne de dyskinésies sévères)]. L'intervention consiste en l'application d'une stimulation électrique à haute fréquence (130 Hz) dans les 2 noyaux sub-thalamiques du patient grâce à des électrodes implantées par chirurgie stéréotaxique reliées à des stimulateurs (de type pacemaker cardiaque) implantés en région pectorale.

5. Autres mesures thérapeutiques

La kinésithérapie est un complément thérapeutique déterminant. Sa prescription doit être adaptée à chaque situation en définissant des objectifs précis (enseignement de la gymnastique quotidienne, travail de l'équilibre postural, apprentissage des transferts...). De même, des prescriptions d'orthophonie peuvent être justifiées pour la prise en charge de la dysarthrie. Outre le travail avec ces spécialistes, il est déterminant d'encourager le patient à pratiquer quotidiennement une activité physique adaptée à son stade évolutif.

Autres causes de syndromes parkinsoniens

■ Neuroleptiques

Cette hypothèse doit être systématiquement évoquée face à tout syndrome parkinsonien. Les neuroleptiques sont à rechercher parfois de façon « policière ». Il faut en particulier se méfier de certains neuroleptiques « cachés », comme certains antinauséeux (Primpéran), sédatifs (Théralène), l'Agréal (proposé dans le traitement de la ménopause), le Vésadol (proposé dans le traitement de colopathie fonctionnelle) [consulter le Vidal en cas de doute]; de façon plus exceptionnelle certains inhibiteurs calciques et des antidépresseurs sérotoninergiques ont été impliqués dans la genèse d'un syndrome parkinsonien. Cliniquement, tous les signes rencontrés dans la maladie de Parkinson peuvent se voir, le syndrome parkinsonien étant plutôt cependant symétrique. Typiquement, c'est un syndrome parkinsonien qui ne répond pas au traitement dopaminergique. Son traitement repose sur l'arrêt des neuroleptiques, voire parfois sur l'utilisation de neuroleptiques dit atypiques (clozapine).

Dans quelques cas néanmoins, l'apparition d'un syndrome parkinsonien à l'occasion d'une prise de neuroleptiques peut correspondre en fait à la révélation d'une authentique maladie de Parkinson jusqu'alors asymptomatique.

■ Autres syndromes parkinsoniens dégénératifs

Ils se différencient de la maladie de Parkinson par le fait qu'il existe d'autres lésions neuronales associées à la dénervation dopaminergique, d'où la faible réactivité ou l'absence de réactivité au traitement dopaminergique et l'existence de signes neurologiques associés au syndrome parkinsonien.

Quatre maladies principales sont différenciées :

- la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ;
- les atrophies multisystématisées (MSA) ;
- la dégénérescence cortico-basale (DCB) ;
- la démence à corps de Lewy.

1. Paralysie supranucléaire progressive

Appelée aussi maladie de Steele-Richardson-Oslewski, elle débute systématiquement après l'âge de 40 ans et est à l'origine de 10 à 15 % des syndromes parkinsoniens. Il s'agit d'un syndrome parkinsonien relativement symétrique prédominant sur la musculature axiale. Le traitement par la dopa est peu efficace, et dans tous les cas l'effet bénéfique est transitoire. Il s'y associe des troubles de l'équilibre postural (avec des chutes dès la 1^{re} année d'évolution) et une paralysie supranucléaire de la verticalité. Un syndrome frontal complète généralement ce tableau.

2. Atrophies multisystématisées

Elles débutent généralement vers 45-55 ans et concernent 15 à 20 % des syndromes parkinsoniens. Ce type de maladie associe à des degrés variables :

- un syndrome parkinsonien qui généralement répond assez mal à la dopa et s'accompagne de signes axiaux, dysarthrie et troubles posturaux précoces ;
- un syndrome cérébelleux (essentiellement statique) ;
- un syndrome végétatif avec hypotension orthostatique, troubles sphinctériens ;
- un syndrome pyramidal.

Parmi les atrophies multisystématisées, peuvent être différenciés : la maladie de Shy et Drager où les troubles végétatifs prédominent ; la dégénérescence striato-nigrique où syndromes parkinsonien et pyramidal prédominent ; les atrophies olivo-ponto-cérébelleuses sporadiques où syndromes cérébelleux et pyramidal prédominent.

3. Dégénérescence cortico-basale

C'est une cause beaucoup plus rare qui associe un syndrome parkinsonien pyramidal et dystonique très asymétrique, des éléments apraxiques et un syndrome frontal.

4. Démence à corps de Lewy

Elle peut se manifester initialement par une symptomatologie parkinsonienne prédominante. Dans ce cas, ce syndrome parkinsonien est marqué par la survenue précoce d'hallucinations (éventuellement même sans médicament dopaminergique) puis du développement progressif d'un syndrome confusionnel chronique qui évolue vers une détérioration cognitive globale. Néanmoins, la forme la plus fréquente des démences à corps de Lewy est une présentation initiale par une démence (v. chapitre spécifique).

■ Maladie de Wilson

Ce diagnostic est à évoquer systématiquement face à un syndrome parkinsonien débutant avant l'âge de 40 ans.

1. Quelques notions de physiopathologie

C'est une maladie familiale autosomique récessive, responsable d'une accumulation de cuivre à l'origine de lésions du système nerveux et du foie.

Le gène anormal est situé au niveau du chromosome 13 et synthétise une protéine impliquée dans le transport du cuivre. De nombreuses mutations ont été identifiées. L'anomalie primaire est un déficit d'excrétion du cuivre en particulier lié à une anomalie de transport du cuivre vers la bile, parfois associée à des déficits du transport plasmatique du cuivre (déficit de la céruléoplasmine, dont le gène est situé aussi au chromosome 13). Le cuivre ainsi accumulé dans l'organisme a tendance à se concentrer dans le foie et, au niveau du système nerveux central, dans les noyaux gris centraux (striatum, globus pallidus).

2. Aspects cliniques

Les premiers signes apparaissent généralement dans l'enfance ou dans l'adolescence, mais le début peut être parfois plus tardif (jusqu'à l'âge de 50 ans).

• **Manifestations hépatiques** : elles peuvent prendre la forme d'une hépatite aiguë (souvent avec une anémie hémolytique) ou d'une cirrhose progressive. C'est parfois à l'occasion d'un bilan hépatique effectué sans orientation spécifique que sont mis en évidence les signes de cette atteinte.

• **Manifestations neurologiques** : elles sont extrêmement variées :

- tableau psychiatrique avec troubles du comportement, altérations des performances scolaires, voire parfois tableau de bouffée délirante aiguë ;
- tableau neurologique avec possibilité de syndromes akinéto-rigides, de dystonies, de troubles cérébelleux, ou combinaison de ces 3 syndromes.

NB : Tout mouvement anormal involontaire ou syndrome parkinsonien chez un patient de moins de 40 ans impose la recherche d'une maladie de Wilson.

Sans traitement, la maladie progresse jusqu'à un tableau sévère associant : akinésie sévère, rigidité avec dystonie, dysarthrie, dysphagie, conduisant à un état grabataire et une détérioration des fonctions cognitives allant jusqu'à la démence. Remarque : il n'y a ni déficit sensitif ni déficit moteur dans la maladie de Wilson.

3. Diagnostic

La présence d'anomalies hépatiques (clinique ou paraclinique) est extrêmement évocatrice.

La présence d'un anneau de Kayser-Fleischer au niveau de la cornée (examen à la lampe à fente), témoin de l'accumulation de cuivre à ce niveau, est quasi systématique dans les atteintes neurologiques de la maladie de Wilson (mais son diagnostic ophtalmologique n'est pas toujours évident).

L'IRM montre les anomalies au niveau des noyaux gris centraux (de type hypersignaux T2). Elle est pratiquement toujours anormale, lorsqu'il existe des manifestations neurologiques cliniques de la maladie de Wilson.

Bilan de cuivre : diminution de la céruléoplasmine (chez 95 % des patients) ; la cuprémie totale peut être réduite (proportionnellement à la réduction de céruléoplasmine mais la cuprémie libre est augmentée) ; la cupurie peut être augmentée.

Une biopsie hépatique est justifiée en cas d'incertitude diagnostique.

4. Traitement

Le diagnostic de cette maladie est déterminant dans la mesure où un traitement efficace existe. L'objectif de ce traitement est de lutter contre l'accumulation de cuivre dans l'organisme. De première intention, il repose sur la pénicillamine qui est un chélateur du cuivre et permet d'augmenter son excrétion urinaire. La réponse thérapeutique peut prendre plusieurs semaines, voire des mois, mais donne généralement des résultats satisfaisants. Le zinc peut aussi être utilisé comme autre thérapeutique.

■ Intoxication à l'oxyde de carbone ou au manganèse

Elle peut être à l'origine d'un syndrome parkinsonien qui réagit peu ou pas au traitement dopaminergique (valeur de l'anamnèse).

■ Syndrome parkinsonien vasculaire

Il est la conséquence de lésions vasculaires multiples qui touchent en particulier les noyaux gris centraux (dans ce cas, le traitement dopaminergique est peu efficace, les lésions se situant en aval du système dopaminergique). Cliniquement, il s'agit d'un syndrome parkinsonien plutôt symétrique avec des troubles de la marche (marche à petits pas, typiquement avec préservation du ballant des bras), un syndrome frontal et des éléments pseudobulbaires. Le scanner ou l'IRM encéphalique montrent un état lacunaire qui confirme le diagnostic.

Néanmoins, étant donné la fréquence des vasculopathies cérébrales et de la maladie de Parkinson, il existe des formes mixtes associant les 2 maladies. Dans tous les cas, un traitement dopaminergique est justifié pour évaluer la part de la symptomatologie réversible avec ce type de traitement (c'est-à-dire la part de la dénervation dopaminergique correspondant à l'élément « maladie de Parkinson »).

POUR EN SAVOIR PLUS

Conférence de consensus sur la maladie de Parkinson, ANAES, 03/2000.
La maladie de Parkinson. Rascol A (ed.). Paris : Acanthe Masson, 1998.

Points Forts à retenir

- Circonstances diagnostiques d'un syndrome parkinsonien.
- Éléments cliniques permettant de confirmer l'existence d'un syndrome parkinsonien.
- Éléments cliniques différenciant une maladie de Parkinson des autres causes de syndrome parkinsonien.
- Principales complications évolutives de la maladie de Parkinson.
- Principes du traitement antiparkinsonien en début de maladie.
- Prise en charge des complications psychiatriques du traitement antiparkinsonien.
- Principales causes des autres syndromes parkinsoniens.